

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PCT

 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

 Internationales Büro

 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">A61K 9/70</p>	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/56734 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. November 1999 (11.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03029 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Mai 1999 (04.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 20 151.6 6. Mai 1998 (06.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRÜNGMANN, Thomas [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE ADMINISTRATION OF CANDESARTAN ✓ (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR ANWENDUNG VON CANDESARTAN (57) Abstract The invention relates to a transdermal system containing an active ingredient and used for the administration of candesartan or its pharmaceutically compatible esters and salts. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transdermales System zur Anwendung von Candesartan oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Transdermales therapeutisches System zur Anwendung von Candesartan

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges transdermales System zur Anwendung von Candesartan und/oder dessen pharmazeutisch unbedenklichen Estern und/ oder Salzen.

Candesartan (2-Ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-benzimidazol-7-carbonsäure) ist ein hoch spezifischer, nicht peptidischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Es besitzt eine hohe Spezifität und eine starke Affinität an den AT₁-Rezeptor sowie eine lange Bindungsdauer und somit eine lange Wirksamkeit. Candesartan wird hauptsächlich zur Behandlung von essentieller Hypertonie (nicht organbedingter Bluthochdruck), Herzerkrankungen, Schlaganfällen, Nephritis (EP-0459136 B1) und linksventrikulärer Hypertrophie verwendet.

Bei der oralen Verabreichung wird der Ester (Candesartancilexetil) von Candesartan und 1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)-ethanol als „Prodrug“ verwendet (EP-0459136 B1), um die für die Magenpassage nötige Stabilität zu gewährleisten und somit die Bioverfügbarkeit zu erhöhen (Kubo, K.; Kohara, Y. and co-workers; J. of Medicinal Chemistry; 36(16)2343-2349/1993). Dieser Ester wird im Gastrointestinaltrakt durch Esterhydrolyse vollständig in seine Wirkform Candesartan überführt, welches um 30% aktiver ist als der Ester. Candesartan wird dann weitläufig im Gewebe und in den Blutgefäßen verteilt. Die Eliminierung von Candesartan aus den Blutgefäßwänden erfolgt wesentlich langsamer als aus dem Plasma, wodurch die langanhaltende Wirkung hervorgerufen wird. Candesartan wird teilweise in der Leber zu inaktiven Metaboliten weiter metabolisiert. Candesartan und seine Metaboliten werden dann nach der Leber- Gallen- Passage über den Kot und Urin ausgeschieden. Die im

Darm abgespaltene Esterseitenkette vom Candesartancilexetil wird hauptsächlich als Cyclohexanol absorbiert und im Gewebe verteilt. In der Leber findet dann der Abbau zu Cyclohexandiol, Cyclohexantriol und anderen Abbauprodukten statt. Die Bioverfügbarkeit von Candesartan beträgt dabei nur 14%. Der maximale therapeutische Effekt wird bei oraler
5 Einnahme nach 4 Wochen erreicht, da durch das langsame Besetzen der Rezeptoren eine allmähliche Blutdrucksenkung erfolgt.

Bisher erfolgt die Verabreichung von Candesartancilexetil ausschließlich oral oder intravenös. Da Candesartan während der Magenpassage durch die Magensäure abgebaut wird, muß der
10 Wirkstoff entweder verestert oder eine aufwendige Darreichungsform wie z.B. eine magensaftresistente Beschichtung geschaffen werden. Dadurch entstehen zusätzliche Kosten, sowohl für die Maschinen und Arbeitskräfte als auch für das zusätzlich benötigte Material. Bei der oralen Applikation von Wirkstoffen ist die Bioverfügbarkeit häufig unbefriedigend. In diesem Fall beträgt sie nur 14%. Die hepatische Metabolisierung des Wirkstoffes bei der
15 ersten Leberpassage kann zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen und toxischen Nebenprodukten sowie zur Verminderung der Wirkung führen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein transdermales System für die systemische Verabreichung von Candesartan und/ oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen
20 Estern oder Salze bereitzustellen, wobei die Nachteile bisher angewandter oraler oder intravenöser Verabreichungsformen vermieden werden sollen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Candesartan und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze mittels eines transdermalen therapeutischen
25 Systems in der Art und Weise verabreicht werden kann, daß ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel erzielt wird. Durch die Möglichkeit der Verwendung des Wirkstoffes Candesartan und/ oder dessen pharmazeutisch unbedenklicher Ester und Salze, die direkt systemisch zur Wirkung gelangen, kann die Bioverfügbarkeit beträchtlich erhöht und die Höhe der Dosierung stark gesenkt werden. Die Belastung des Organismus und die Beeinträchtigung der Leber
30 durch die Metabolisierung kann somit wesentlich verringert werden. Durch die Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems wird eine gesteuerte, kontrollierte Wirkstoffabgabe ermöglicht, so daß hohe Blutplasmaschwankungen vermieden und ein konstanter Blutplasmaspiegel auch über mehrere Tage hinweg garantiert werden kann. Die

optimale Wirkung des Wirkstoffes wird so bequem und zuverlässig erreicht. Der maximale therapeutische Effekt wird schon nach 3 Wochen erreicht.

Ebenfalls als Vorteil ist die einfache und bequeme Anwendung von Pflastern im Vergleich zur oralen oder intravenösen Darreichung zu sehen. Da das System extern appliziert wird, kann es ohne Wechsel sehr lange auf diese Weise seine ihm zugeordnete Funktion erfüllen. Dies ist mit oralen Systemen schlechterdings unmöglich, da sie durch die Verdauungstätigkeit nach längstens einem Tag den Organismus verlassen. Zudem ist es für den Patienten einfacher und angenehmer anstatt 1 Mal pro Tag eine Tablette einnehmen zu müssen, nur 1-2 Mal pro Woche an die Medikamenteneinnahme denken zu müssen.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Candesartan und/ oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze gelöst, insbesondere durch Candesartan und/ oder Candesartancilexetil.

Als mögliche Salze von Candesartan kommen vor allem Alkalisalze, wie z.B. das Kalium-, Natrium- und Lithiumsalz sowie das Ammoniumsalz in Frage.

Candesartan und/ oder einer seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff kann ferner in Kombination mit weiteren bekannten Wirkstoffen vor allem Diuretika und Ca- Antagonisten angewendet werden, z.B. Hydrochlorothiazid (HCTZ) oder Amlodipin. Diese Wirkstoffe bewirken einen additiven antihypertensiven Effekt.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann ein Pflaster darstellen. Bei diesem Pflaster kann es sich um ein Matrix- oder Membransystem handeln, welches eine undurchlässige Deckschicht und eine abziehbare Schutzschicht aufweist. Als Bestandteil der undurchlässigen Deckschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polyurethan oder Polyethylen in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können. Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier mit Silikon- und /oder Polyethylenbeschichtung in Betracht.

- Das Matrixpflaster kann aus einer undurchlässigen Deckschicht, aus einer oder mehreren den Wirkstoff und/ oder einer seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen und/ oder Permeationsförderer und/ oder Aminosäuren enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht oder einer Matrixschicht, die mit einem
- 5 Haftkleber beschichtet ist und einer abziehbaren Schutzschicht bestehen. Bei dem in der Matrix enthaltenen Wirkstoff kann es sich um Candesartan und/ oder um dessen pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze, sowie bei der Kombination zudem um weitere Wirkstoffe wie Ca- Antagonisten oder Diuretika z.B. Amlodipin oder HCTZ handeln.
- 10 Für die Matrix können die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane oder Styrol/ Butadien- Copolymerisat verwendet werden.
- 15 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung stellt ein Membransystem dar. Dieses kann aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer Reservoirschicht, einer semipermeablen Membran, einer fakultativen Haftklebeschicht und einer abziehbaren Schutzschicht bestehen. Das Reservoir kann Candesartan und/ oder einen seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze, gegebenenfalls weitere Wirkstoffe
- 20 und/ oder Permeationsförderer, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmittel und/ oder übliche Membransystem- bzw. Reservoirpflaster- Hilfsmittel enthalten. Das Reservoir bzw. die Reservoirschicht liegt zwischen der Deckschicht und der Membran. Als Gelbildner können bei Bedarf Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxyvinylpolymer, Natrium- Polyoxilat, Carboxymethylcellulose oder ein Gemisch aus
- 25 diesen verwendet werden.
- Die Membran, die üblicherweise aus inerten Polymeren, insbesondere auf Basis von Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copolymeren oder Silikon, besteht, kann je nach Porengröße eine die Wirkstofffreisetzung kontrollierende Wirkung
- 30 haben.

Für die Haftklebeschicht des oben beschriebenen erfindungsgemäßen Matrix- oder Membransystems kann man ein druckempfindliches Klebemittel beispielsweise auf

Polyurethanbasis, Polyisobutylenbasis, Polyvinyletherbasis, Siliconbasis oder Acrylatbasis wählen.

Bei dem Klebemittel auf Silikonbasis kann es sich um Silikonkleber handeln, welche auf zwei Hauptbestandteilen basieren: Ein Polymer oder Klebstoff, insbesondere Polysiloxan, und ein tackerhöhendes Harz. Der Polysiloxankleber ist gewöhnlich mit einem Vernetzer für den Kleber, typischerweise mit einem hochmolekularen Polydiorganosiloxan, und mit dem Harz zubereitet, um über ein angemessenes organisches Lösungsmittel eine dreidimensionale Silikatstruktur zu ergeben. Die Zumischung des Harzes zu Polymer ist der wichtigste Faktor, um die physikalischen Eigenschaften der polysiloxanen Kleber zu ändern; vgl. beispielsweise Sobieski, et al., „Silicone Pressure Sensitive Adhesives“, Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New sive Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Ein weiteres Beispiel für ein druckempfindliches Klebemittel auf Silikonbasis ist trimethyliertes Siliciumdioxid, das mit Polydimethylsiloxan mit endständigen Trimethylsiloxy- Gruppen behandelt worden ist.

Bei den Klebemitteln auf Acrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer, Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten handeln.

So können die Acrylatpolymere Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Acrylatpolymere Copolymere von Alkylacrylaten und/ oder -methacrylaten und/ oder copolymerisierbaren sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen. Verändert man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzugefügt ist, können die kohäsiven Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-, Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers, copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 40 % eines anderen Monomeren.

Im folgenden sind Acrylatmonomere aufgeführt, die mit Acrylsäure, Methacrylsäure, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat,

Isooctylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tridecylmethacrylat verwendet werden können.

- 5 So können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten, Methacrylaten, Alkylacrylaten oder -methacrylaten copolymerisierbar sind, eingesetzt werden, beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinanhydrid, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, ter.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat und Methoxyethylmethacrylat.
- 10

Weiter Einzelheiten und Beispiele für druckempfindliche Acrylate, welche für die Erfindung geeignet sind, sind in Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology „Acrylic Adhesives“, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) beschrieben.

15

Als Permeationsförderer lassen sich ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen, z.B. Ethanol, 1,2-Propandiol, Dexpanthenol und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; z.B. Cineol, Carveol, Menthon, Terpeneol, Verbenon, Menthol, Limonen, Thymol, Cymen, Terpinen-4-ol, Neomenthol, Geraniol, Fenchon; Gemische aus Terpenen und Etanol und/ oder Propylenglykol; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl-Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E-Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); Azone gemischt mit Alkoholen; Harnstoff; 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Folat-Polyethylenglykol-Liposom, Proliposom; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinat ester mit mehr als 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, z.B. Laurylether, Ester von Polyoxyethylen; Ethosom (Phospholipidvesikel); Dimethyl(arylimino)sulfuran;

20

25

30

Gemisch aus Ölsäureanaloge und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Oktylmethoxycinnimat und Laurocapram und/ oder Gemische aus all diesen Komponenten verwenden.

- 5 Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1 (Matrix- Pflaster)

- 10 Es werden 11,1 g Candesartancilexetil in 75 g Aceton reinst gelöst und mit 8 g Copherol F1300 versetzt. Die klare Lösung wird zu 169 g eines ca. 36%igen Acrylat- Copolymeren (Duro- Tak 387-2353, Nat. Starch & Chemical B.V.) gegeben und gerührt. Die homogene Lösung wird auf einer silikonisierten Polyesterfolie (z.B. 75 μm) oder auf silikonisiertem Papier ausgestrichen und bei 35 °C bis 85 °C getrocknet, so daß ein Matrix- Trockengewicht
15 von $80 \pm 10\%$ g/m² erhalten wird. Auf die Matrixseite wird anschließend die abziehbare Schutzschicht (z.B. Polyester 15 μm) kaschiert.

Es werden TTS mit einer Fläche von 20 cm² ausgestanzt.

Ein Pflaster dieser Größe enthält 16 mg Candesartan und 16 mg α -Tocopherol.

- 20 Beispiel 2 (Reservoir- Pflaster) (siehe Zeichnung)

- Zuerst werden 138,4 g Candesartancilexetil in 861,6 g einer Mischung aus Ethanol abs. 65% (V/G), Copherol F1300 10% (V/G) und Hydroxypropylcellulose 1% (V/G) unter Rühren
25 Verumlösung wird das Reservoir gefüllt.

- Das transdermale therapeutische System (siehe Zeichnung) besteht zum einen aus der fakultativen Klebeschicht, die den Klebering bildet. Auf diese Schicht wird eine heiße siegelfähige, undurchlässige Deckschicht aufgebracht. Auf der der Haut zugewandten Seite wird das Reservoir auf der Deckschicht befestigt und mit einer mikroporösen EVA-
30 Membran (Cotran 9702, 3M) abgeschlossen. Als abziehbare Schutzschicht dient eine silikonisierte PET- Folie.

Ein Pflaster enthält also:

Candesartancilexetil	55,36 mg (entsprechend 40 mg Candesartan)
Copherol F1300	40 mg
Ethanol abs.	300,64 mg
Hydroxypropylcellulose	4 mg

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Ester oder Salze.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Candesartan als Wirkstoff.
- 5 3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Candesartancilexetil als Wirkstoff.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Ammonium- und/oder Alkalisalze von Candesartan als Wirkstoff.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch Candesartan oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Ester
10 oder Salze als Wirkstoff in Kombination mit weiteren Wirkstoffen.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren Wirkstoff, der die Candesartan- Wirkung verstärkt.
7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5 oder 6, gekennzeichnet durch
15 Diuretika und/ oder Ca-Antagonisten als weitere Wirkstoffe.
8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form eines Pflasters mit einer undurchlässigen Deckschicht und einer abziehbaren Schutzschicht, insbesondere in Form eines Matrixsystems oder eines Membransystems.
9. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch eine
20 Deckschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polyurethan oder Polyethylen, gegebenenfalls jeweils metallisiert oder pigmentiert.
10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch eine abziehbare Schutzschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat,

Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier mit Silikon- und /oder Polyethylenbeschichtung.

11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Matrixsystem mit

- einer undurchlässigen Deckschicht,
- einer oder mehreren wirkstoffhaltigen selbstklebenden Matrixschicht(en) oder einer oder mehreren wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en), die mit einem Haftkleber beschichtet sind,
- einer abziehbaren Schutzschicht und
- Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff handelt.

12. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch eine Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Butylkautschuk, Styrol/ Isopren- Copolymerisat, Polyurethane, Copolymere des Ethylens, Polysiloxane oder Styrol/ Butadien- Copolymerisat.

13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Membransystem mit

- einer undurchlässigen Deckschicht,
- einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht,
- einer mikroporösen oder semipermeablen Membran,
- einer fakultativen Haftklebeschicht,
- Candesartan oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Ester oder Salze als Wirkstoff handelt.

14. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 13, gekennzeichnet durch eine Membran auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat, Polyamid, Ethylen- Vinylacetat- Copolymeren oder Silikon.

15. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Permeationsförderer, insbesondere ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und /oder aromatisch- aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu acht C- Atomen und/ oder Polyethylenglykol; Alkohol/ Wasser- Gemische; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Terpene; Gemische aus Terpenen und Etanol und/ oder Propylenglykol; Teebaumöl; gesättigte und/ oder

ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E- Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); Azone gemischt mit Alkoholen; 5 Harnstoff; 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Folat-Polyethylenglykol-Liposom, Proliposom; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinat ester mit mehr als 10 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, Ester von Polyoxyethylen; Ethosom (Phospholipidvesikel); Dimethyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanaloga und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Oktylmethoxycinnimat und Laurocapram und/ oder Gemische aus all diesen Komponenten

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

04 January 2000 (04.01.00)

International application No.

PCT/EP99/03029

Applicant's or agent's file reference

International filing date (day/month/year)

04 May 1999 (04.05.99)

Priority date (day/month/year)

06 May 1998 (06.05.98)

Applicant

STRÜNGMANN, Thomas

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

02 December 1999 (02.12.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Jean-Marie McAdams

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

16 C3
Translation09674800
~~0500~~ 1615 10
PATENT COOPERATION TREATY**PCT****INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVEDJAN 31 2001
TECH CENTER 1600/2500

Applicant's or agent's file reference HXPCT 02	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/03029	International filing date (day/month/year) 04 May 1999 (04.05.99)	Priority date (day/month/year) 06 May 1998 (06.05.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70		
Applicant HEXAL AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 December 1999 (02.12.99)	Date of completion of this report 20 March 2000 (20.03.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/03029

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1 - 8, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1 - 15, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/03029

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Transdermal therapeutic systems containing candesartan or an ester or salt thereof are not known from the prior art available hitherto. The subject matter of Claims 1-15 is therefore novel (PCT Article 33(2)).
2. The subject matter of Claims 1-15 involves an inventive step (PCT Article 33(3)) for the following reasons:
 - 2.1 The active substance was previously administered only orally or intravenously. With oral application, the low bioavailability in particular is a problem, even if the active substance is administered in the form of the ester candesartancilexetil (prodrug), which is more stable when passing through the stomach. In addition, the hepatic metabolism can lead to undesired concentration ratios and toxic by-products (cf. the description, page 1, line 12 - page 2, line 16). A further drawback of both forms of administration is the need to frequently repeat application over longer periods of time.

THIS PAGE BLANK (USE

- 2.2 The present invention can therefore be considered to address the problem of developing a form of administration for candesartan and/or esters or salts thereof with which the aforementioned drawbacks of previously used oral or intravenous forms of administration can be prevented.
- 2.3 The applicants have noted that the claimed transdermal therapeutic systems permit controlled release of the active substance, such that a constant, therapeutically active blood plasma level can be maintained over several days. Transdermal administration results in high bioavailability. Damage to the liver caused by metabolism can therefore be reduced by using lower doses. Application is simpler and more comfortable for the patient than previous forms of administration (cf. the description, page 2, line 23 - page 3, line 9).
- 2.4 The prior art as a whole does not contain any teaching that suggests solving the technical problem of interest by means of transdermal administration.
- 2.5 Claims 2-15 are dependent on Claim 1 and therefore likewise meet the PCT novelty and inventive step requirements.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03029

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

3. Example 2 (page 7, lines 20 and 26) refers to a drawing which was not, however, submitted with the present application.
4. The reference in Claim 14 to preceding claims should read "according to Claim 13".

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 03029	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/05/1999	(Früheste) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06/05/1998
Anmelder HEXAL AG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.



Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X D1	EP 0 752 249 A (SANOFI) 8. Januar 1997 (1997-01-08) Spalte 7, Zeile 28 Spalte 9, Zeile 39 - Zeile 40 Spalte 9, Zeile 46 - Zeile 47 Spalte 9, Zeile 57 Ansprüche 1,2,5,11,15-17	1,2,5,6, 8
A D2	EP 0 612 523 A (TAKEDA) 31. August 1994 (1994-08-31) Ansprüche Beispiele Seite 15, Zeile 2 - Zeile 39	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

9. Dezember 1999

Abenddatum des Internationalen Recherchenberichts

15/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

THIS PAGE BLANK (USE)

INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03029

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 752249	A	08-01-1997	FR	2735365 A	20-12-1996
			JP	9100240 A	15-04-1997
EP 612523	A	31-08-1994	CA	2115985 A	26-08-1994
			JP	6305966 A	01-11-1994
			US	5508297 A	16-04-1996
			US	5736561 A	07-04-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 22 MARS 2000

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts HXPCT 02	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03029	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06/05/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder HEXAL AG et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 02/12/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.03.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Hauss. R Tel. Nr. +49 89 2399 8056 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03029

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-8 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Transdermale therapeutische Systeme mit einem Gehalt an Candesartan oder einem seiner Ester oder Salze sind aus dem bisherigen Stand der Technik nicht bekannt. Der Gegenstand der Ansprüche 1-15 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).
2. Der Gegenstand der Ansprüche 1-15 beruht aus den folgenden Gründen auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):
 - 2.1 Bisher erfolgte die Verabreichung des Wirkstoffs ausschließlich oral oder intravenös. Bei der oralen Anwendung stellt vor allem die geringe Bioverfügbarkeit ein Problem dar, selbst wenn der Wirkstoff in Form des bei der Magenpassage stabileren Esters Candesartancilexetil (Prodrug) verabreicht wird. Die hepatische Metabolisierung kann außerdem zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen und toxischen Nebenprodukten führen (vgl. Beschreibung S. 1, Z. 12 - S. 2, Z. 16). Ein weiterer Nachteil beider Verabreichungsformen besteht in der Notwendigkeit der häufig wiederholten Anwendung über längere Zeiträume.
 - 2.2 Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, eine Darreichungsform für Candesartan und/oder dessen Ester oder Salze bereitzustellen, mit welcher die oben genannten Nachteile der bisher angewandten oralen oder intravenösen Verabreichungsformen vermieden werden können.
 - 2.3 Die Anmelderin hat festgestellt, daß mit den erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systemen eine kontrollierte Wirkstoffabgabe ermöglicht wird, so daß ein konstanter, therapeutisch wirksamer Blutplasmaspiegel über mehrere Tage aufrechterhalten werden kann. Durch die transdermale Verabreichung wird eine hohe Bioverfügbarkeit erzielt. Die Beeinträchtigung der Leber durch die Metabolisierung kann somit durch den Einsatz niedrigerer Dosierungen verringert werden. Die Anwendung ist für den Patienten einfacher und bequemer als bei den bisher eingesetzten Darreichungsformen (vgl. Beschreibung, S. 2, Z. 23 - S. 3, Z. 9)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 2.4 Im Stand der Technik insgesamt findet sich keine Lehre, die unmittelbar darauf hindeutet, daß sich die Lösung der technischen Aufgabe durch die transdermale Verabreichung realisieren läßt.
- 2.5 Die Ansprüche 2-15 sind von Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

3. In Beispiel 2 (S. 7, Z. 20 u. 26) wird auf eine Zeichnung verwiesen, die jedoch nicht mit der vorliegenden Anmeldung eingereicht wurde.
4. Der Rückbezug in Anspruch 14 sollte lauten: "nach Anspruch 13".

THIS PAGE BLANK (USPTO)

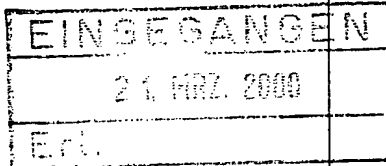
VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

Can desartan

An:

Zeh-Herwerth, Dagmar
HEXAL AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
ALLEMAGNE



PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

20.03.2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
HXPCT 02

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP99/03029

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
04/05/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
06/05/1998

Anmelder

HEXAL AG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Bleeker, M

Tel. +49 89 2399-8141



THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts HXPCT 02	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03029	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/05/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 06/05/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder HEXAL AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 02/12/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.03.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Hauss, R  Tel. Nr. +49 89 2399 8056

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/03029

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-8 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-15
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-15
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-15
	Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Transdermale therapeutische Systeme mit einem Gehalt an Candesartan oder einem seiner Ester oder Salze sind aus dem bisherigen Stand der Technik nicht bekannt. Der Gegenstand der Ansprüche 1-15 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).
2. Der Gegenstand der Ansprüche 1-15 beruht aus den folgenden Gründen auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT):
 - 2.1 Bisher erfolgte die Verabreichung des Wirkstoffs ausschließlich oral oder intravenös. Bei der oralen Anwendung stellt vor allem die geringe Bioverfügbarkeit ein Problem dar, selbst wenn der Wirkstoff in Form des bei der Magenpassage stabileren Esters Candesartancilexetil (Prodrug) verabreicht wird. Die hepatische Metabolisierung kann außerdem zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen und toxischen Nebenprodukten führen (vgl. Beschreibung S. 1, Z. 12 - S. 2, Z. 16). Ein weiterer Nachteil beider Verabreichungsformen besteht in der Notwendigkeit der häufig wiederholten Anwendung über längere Zeiträume.
 - 2.2 Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, eine Darreichungsform für Candesartan und/oder dessen Ester oder Salze bereitzustellen, mit welcher die oben genannten Nachteile der bisher angewandten oralen oder intravenösen Verabreichungsformen vermieden werden können.
 - 2.3 Die Anmelderin hat festgestellt, daß mit den erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systemen eine kontrollierte Wirkstoffabgabe ermöglicht wird, so daß ein konstanter, therapeutisch wirksamer Blutplasmaspiegel über mehrere Tage aufrechterhalten werden kann. Durch die transdermale Verabreichung wird eine hohe Bioverfügbarkeit erzielt. Die Beeinträchtigung der Leber durch die Metabolisierung kann somit durch den Einsatz niedrigerer Dosierungen verringert werden. Die Anwendung ist für den Patienten einfacher und bequemer als bei den bisher eingesetzten Darreichungsformen (vgl. Beschreibung, S. 2, Z. 23 - S. 3, Z. 9).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 2.4 Im Stand der Technik insgesamt findet sich keine Lehre, die unmittelbar darauf hindeutet, daß sich die Lösung der technischen Aufgabe durch die transdermale Verabreichung realisieren läßt.
- 2.5 Die Ansprüche 2-15 sind von Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

3. In Beispiel 2 (S. 7, Z. 20 u. 26) wird auf eine Zeichnung verwiesen, die jedoch nicht mit der vorliegenden Anmeldung eingereicht wurde.
4. Der Rückbezug in Anspruch 14 sollte lauten: "nach Anspruch 13".

36 PAGE BLANK (USPTO)